

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

156

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucienne QUENETTE

Née le 5 Décembre 1932, à Fort-de-France (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le 26 février 1963

**Etude de l'action de divers composés glucidiques
sur l'utilisation du calcium
Comparaison
de cette action avec celle de la vitamine D**

Président : M. PARROT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : QUENETTE

Prénom : LUCIENNE

Date de soutenance : 26 février 1963

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

QUENETTE (LUCIENNE) —
Etude de l'action de divers
composés glucidiques sur l'uti-
lisation du calcium. Comparai-
son de cette action avec celle
de la Vitamine D. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1963,
in-8°, 55 p., 17 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

QUENETTE (LUCIENNE) —
Etude de l'action de divers
composés glucidiques sur l'uti-
lisation du calcium. Comparai-
son de cette action avec celle
de la Vitamine D. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1963,
in-8°, 55 p., 17 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

QUENETTE (LUCIENNE) —
Etude de l'action de divers
composés glucidiques sur l'uti-
lisation du calcium. Comparai-
son de cette action avec celle
de la Vitamine D. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1963,
in-8°, 55 p., 17 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).

QUENETTE (LUCIENNE) —
Etude de l'action de divers
composés glucidiques sur l'uti-
lisation du calcium. Comparai-
son de cette action avec celle
de la Vitamine D. — Paris,
Imp. R. Foulon et Cie, 1963,
in-8°, 55 p., 17 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1963, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Lucienne QUENETTE

Née le 5 Décembre 1932, à Fort-de-France (Martinique)

Présentée et soutenue publiquement le 26 février 1963

**Etude de l'action de divers composés glucidiques
sur l'utilisation du calcium
Comparaison
de cette action avec celle de la vitamine D**

Président : M. PARROT, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale . .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.), ABOULKER (P.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaud</i> : MILLIEZ (P.) — <i>Broussais</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) :	MERGER (R.).
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-ptisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
----------------	---

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.*; MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.), *pr. s. ch.*; CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JEROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.*; MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.*; BLANCHER (G.); Mme CORRE-HURST (L.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.), *pr. s. ch.*; DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Neurologie : M. LAPRESLE (J.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LEVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBEY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :

MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHTER (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.); LÉVÊQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.),
pr. s. ch.; DURAND (J.); GIRARD *m.*
conf.; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m.*
conf.; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phtisiologie :

MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :

MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.);
FLAVIGNY (H.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).

pr. s. ch.

Stomatologie :

MM. CERNEA (P.); Mme CHAPUT
(A.), *m. c. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :

MM. CHASSAGNE (P.); MARCHE (J.).

Urologie :

MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :

MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :

MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :

MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :

M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque,

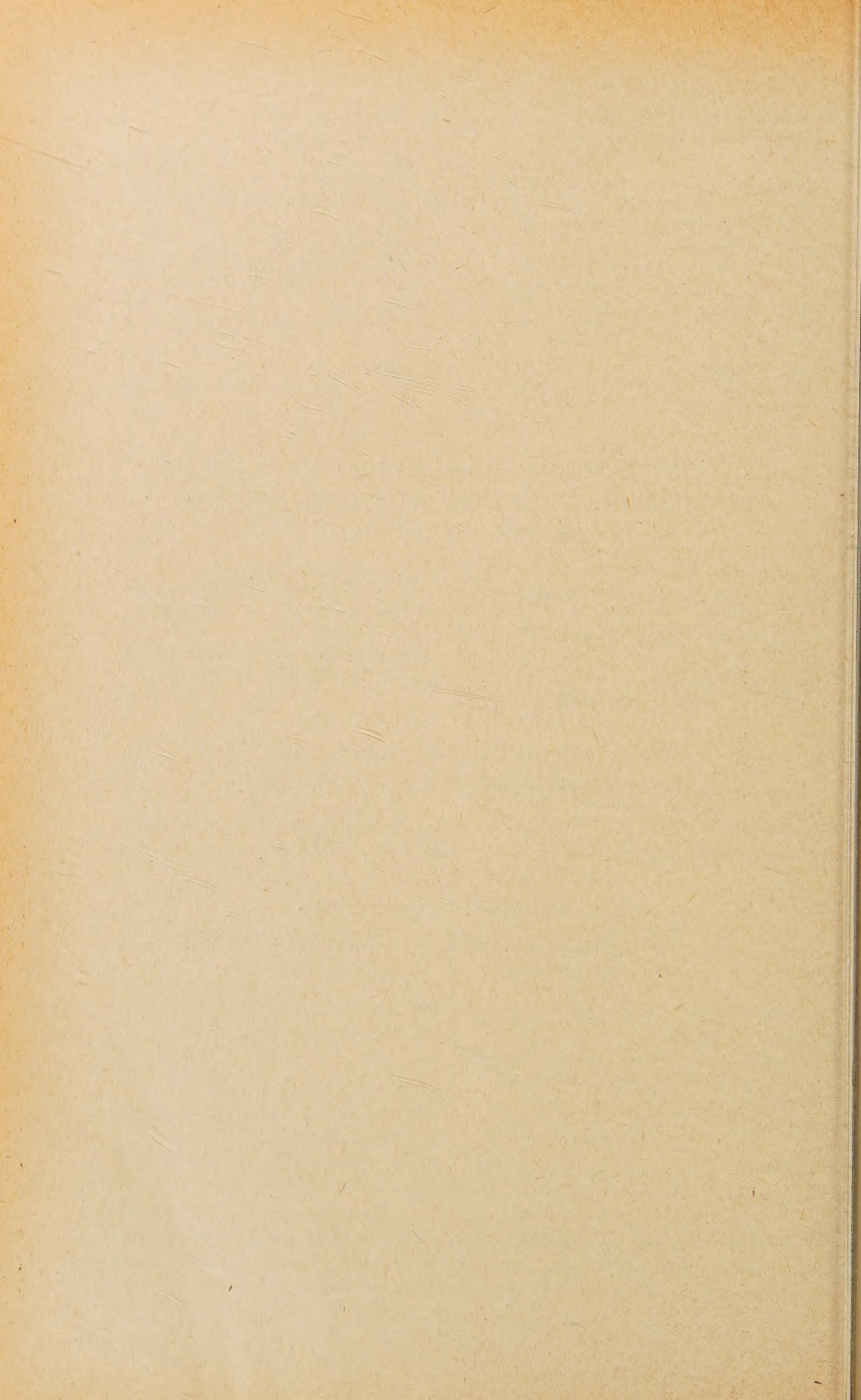
Conservateur du Musée d'Histoire de la

Médecine M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs Milles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.),
QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Qui m'ont enseigné l'amour du travail et
m'ont aidée de leur profonde affection.*

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J.-L. PARROT

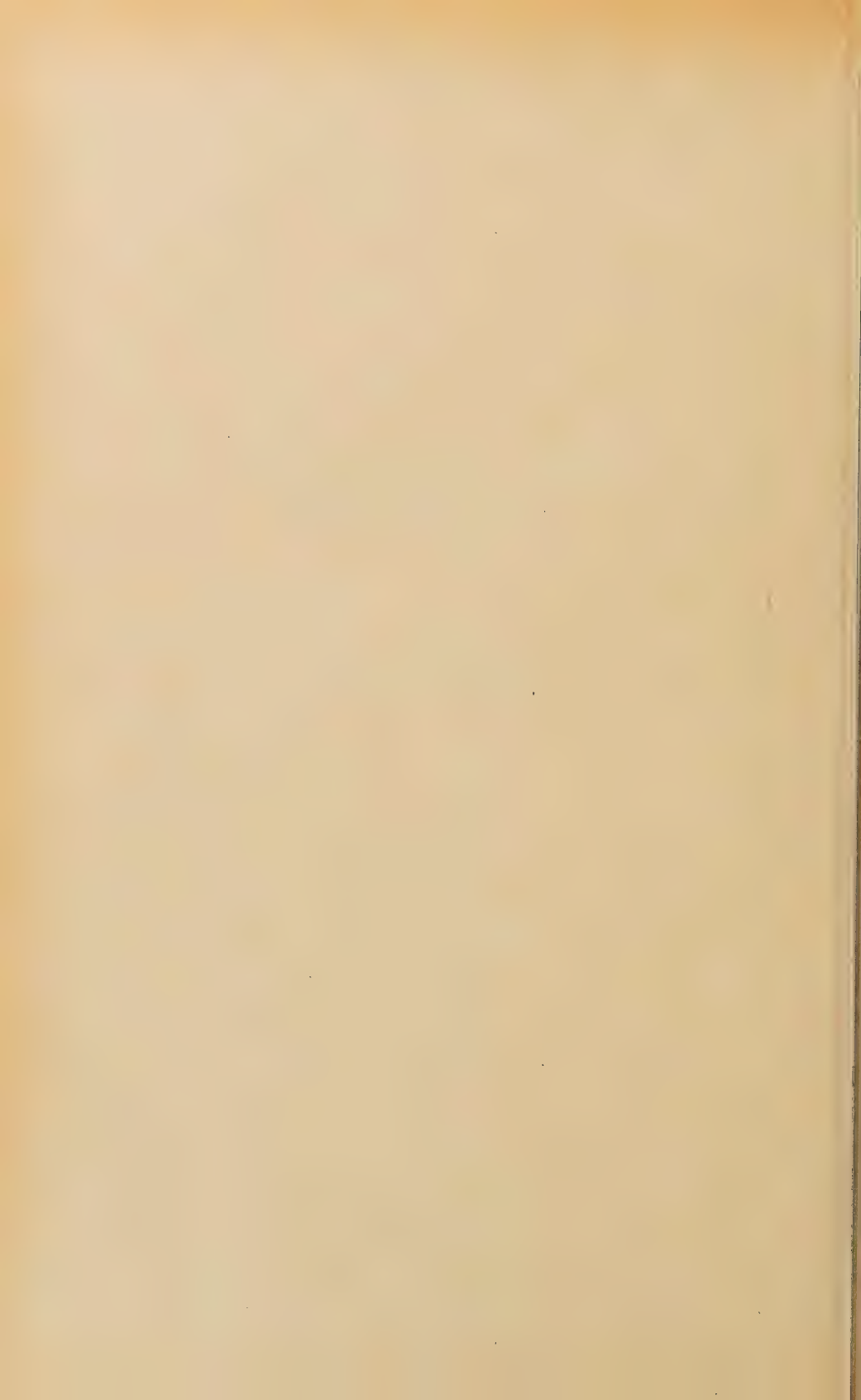
Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR P. FOURNIER

Maître de Recherche
au Centre National de la Recherche Scientifique

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a éclairée de ses précieux conseils.
En témoignage de ma gratitude.*



SOMMAIRE

I. — INTRODUCTION

Notion de « composés de structure », facteurs indispensables de l'utilisation du calcium.

A) Rappel des troubles observés chez le rat, du fait de l'absence des composés de structure dans le régime. Du rôle préventif de ces composés.

B) Ces composés sont-ils doués d'action thérapeutique ?

II. — PARTIE EXPERIMENTALE

A) Etude de l'action préventive du sorbitol et du gluconate de calcium Comparaison avec l'activité de la vitamine D et du lactose.

a) *Moyen d'étude.*

b) *Tableau récapitulatif des résultats.*

c) *Commentaire des résultats.*

B) Etude comparée de l'effet curatif de ces composés.

a) *Moyens d'étude.*

b) *Tableau récapitulatif des résultats.*

c) *Commentaire des résultats.*

III. — DISCUSSION

A) Efficacité comparée des divers composés employés.

a) *Vitamine D.*

b) *Lactose.*

- c) *Sorbitol.*
- d) *Gluconate de calcium.*
- e) *Autres composés actifs utilisés en médecine humaine.*

B) Limite d'emploi des composés de structure. Risques pouvant résulter de leur emploi à doses trop élevées.

- a) *Troubles gastro-intestinaux.*
- b) *Effet hémolytique du lactose.*
- c) *Cataracte expérimentale du rat.*
- d) *Rétention exagérée du calcium ; comparaison avec l'hyper-
vitaminose D.*

C) Signification de l'action des composés de structure. Essai d'explication de leur mode d'action.

- a) *Théorie fermentaire.*
- b) *Théorie métabolique.*
- c) *Théorie d'action locale intestinale.*
- d) *Théorie basée sur les difficultés d'utilisation des composés
de structure.*
- e) *Théorie chimique par complexion calcique.*

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Notion de "composés de structure" facteurs indispensables de l'utilisation du calcium

Une série de travaux réalisés à partir de 1952 par P. FOURNIER et par Y. DUPUIS ont montré l'efficacité de différents composés glucidiques sur l'absorption et la rétention du calcium [18, 23, 35, 42, 44, 46 à 48, 50]. Ces corps dits « composés de structure » sont d'abord des glucides : pentoses les plus divers, sans distinction de forme isomérique, certains sans existence naturelle ; des hexoses tels que le galactose, le mannose, le sorbose ; des diholosides : lactose, mélibiose, cellobiose ; un triholoside, le raffinose. Mais aussi des dérivés des oses ; des alcools comme le sorbitol, le dulcitol, le mannitol, l'inositol ; des amines : la glucosamine ; des acides : l'acide gluconique. Et encore des corps que leur configuration éloigne des glucides tels l'acide glycolique et la choline [21, 22].

Le progrès des recherches révèle que l'intérêt fonctionnel de ces composés de structure semble très grand. Ils continuent à être l'objet de nombreuses études en France et à l'étranger. Tout récemment [38], P. FOURNIER et Y. DUPUIS ont montré que « divers troubles sanguins, nerveux, osseux, endocriniens apparaissent chez le jeune rat si le régime bien composé, de teneur normale en calcium, ne contient pas de la vitamine D ou l'un quelconque des « composés de structure » dont le type est le lactose. Ces composés doivent être considérés comme indispensables.

En fait, ce caractère indispensable n'a été établi que pour un nombre limité de composés de structure, notamment le lactose [10, 11, 34], mais aussi l'inositol [24, 38, 42], le mannitol [36, 38, 42], la glucosamine [23, 36, 42], le raffinose [20] et aussi un composé de synthèse, le L-xylose [36, 38]. Mais les auteurs sont en droit de supposer que les autres corps rangés dans les « composés de struc-

ture » du fait de leur activité remarquable sur l'absorption du calcium sont aussi des facteurs exogènes indispensables de l'utilisation du calcium [50].

Certains composés dont le caractère indispensable n'a pas encore été prouvé, sont d'un usage médical courant. Tels sont :

Le *sorbitol*, dont l'action ostéogène a toutefois été déjà étudiée par P. FOURNIER et coll. d'après son effet sur l'utilisation du calcium dans la ration. Ce composé est utilisé chez l'homme en gastro-entérologie (MOUILLART [67]) et en radiologie digestive (JOURDE-DECAMP [57]). Il a été prouvé expérimentalement chez l'animal que c'est un facteur d'épargne et de synthèse de certaines vitamines du groupe B (MORGAN et YUDKIN [65 et 66]; HAENEL et RUTTLOF [53]; OKUDO et CHOW [69]; RUTTLOF et FRIESE [72]). A cet égard, le sorbitol se rapproche du lactose (DE et RAY [4]). En outre, de nombreux auteurs parmi lesquels GREENBERG [52], prouvaient expérimentalement que c'est un facteur d'absorption de la vitamine B12. La modalité de cette action fut étudiée en 1961 par NABET et WOLF [68]. Le sorbitol est de plus employé pour prévenir ou guérir les troubles digestifs consécutifs aux traitements antibiotiques prolongés (FOUQUET [17]).

Le *gluconate de calcium* utilisé en calcithérapie.

A. — RAPPEL DES TROUBLES OBSERVÉS CHEZ LE RAT DU FAIT DE L'ABSENCE DES COMPOSÉS DE STRUCTURE DANS LE RÉGIME [39]

Schématiquement, ces troubles sont les suivants :

a) PERTURBATIONS DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU SANG : hypocalcémie. L'abaissement du calcium sanguin porte sur la fraction ionisée. Les diverses conséquences de l'effondrement de la teneur du sérum en calcium ionisé sont les suivantes :

- diminution de la coagulabilité du sang ;
- anomalies du fonctionnement neuro-musculaire.

Des spasmes tétaniques apparaissent au moment du sacrifice sous anesthésie. Des mesures de chronaxie indiquent des modifications importantes et durables de l'excitabilité neuro-musculaire.

b) TROUBLES OSSEUX : anomalies de la morphologie et de la composition chimique des os longs [11, 12]. Ces troubles rappellent ceux du rachitisme expérimental.

c) MODIFICATION DE LA PARATHYROÏDE. Les rats présentent une hypertrophie de cette glande [39].

Ces rats qui reçoivent des quantités normales de calcium présentent des signes pathologiques graves, rencontrés aussi dans des circonstances bien différentes soit chez des animaux parathyroïdectomisés, soit chez des animaux carencés en calcium. Dans tous les cas, une mauvaise utilisation du calcium est en cause.

Ces troubles, liés à une mauvaise utilisation du calcium, peuvent être prévenus par l'introduction dans le régime de certains composés de structure [18, 35, 37, 38].

B. — CES COMPOSÉS SONT-ILS DOUÉS D'ACTION THÉRAPEUTIQUE ?

Les rats présentant les troubles liés à une carence d'utilisation du calcium seront-ils guéris par l'administration de ces composés ? En fait, la question de l'action curative des composés de structure n'est pas aussi bien établie que celle de leur action préventive. La question est d'importance, étant donné que la plupart de ces composés sont des substances naturelles (sorbose, mannose, cellobiose) ou se rencontrent dans des produits animaux d'utilisation courante (le lactose du lait des mammifères et de l'Homme).

Notons aussi que des composés possédant les mêmes caractéristiques physiologiques que le lactose et les autres composés de structure se forment lorsque l'on soumet divers glucides énergétiques à l'action de la chaleur [26].

PARTIE EXPERIMENTALE

Notre étude aura pour but :

1° De comparer l'action préventive du sorbitol et de l'acide gluconique (sous forme de gluconate de calcium, car l'acide gluconique pur est peu maniable) avec l'action bien connue de la vitamine D et du lactose [7 à 9, 11, 13, 14, 34 à 36 et 43].

2° De savoir si ces composés sont doués d'action thérapeutique en prenant comme test de référence l'action curative de la vitamine D sur le rachitisme par carence d'utilisation du calcium. La question de l'action curative du lactose a été élucidée grâce aux travaux de P. FOURNIER et de Y. DUPUIS [34 et 43]. Qu'en est-il avec le sorbitol et le gluconate de calcium ?

A. — ÉTUDE DE L'ACTION PRÉVENTIVE DU SORBITOL ET DU GLUCONATE DE CALCIUM

a) MOYENS D'ETUDE

Des rats blancs mâles, issus de la souche Wistar en usage depuis de nombreuses années dans les Services de Recherche de la Société d'Hygiène Alimentaire à Paris, sont répartis dès le sevrage en 5 lots de 8 animaux :

- premier lot recevant le régime amidon ou témoin ;
- deuxième lot recevant le régime vitamine D ;
- troisième lot recevant le régime lactose ;
- quatrième lot recevant le régime sorbitol ;
- cinquième lot recevant le régime gluconate de calcium.

La composition centésimale des différents régimes est donnée dans le *Tableau I*. Il faut noter que les régimes « lactose », « sorbitol », « gluconate de calcium » ne diffèrent du régime amidon que par la

substitution respectivement de 20 % de lactose, 10 % de sorbitol et de 6 % de gluconate de calcium à une quantité équivalente d'amidon. Pour le régime « gluconate de calcium », il faut en outre signaler qu'il n'y a pas d'apport supplémentaire de calcium, car ce composé à la dose de 6 % dans le régime en apporte suffisamment : 540 mg %, pour assurer un rapport phospho-calcique normal.

Le régime vitamine D, lui, ne diffère du témoin que par addition de 10 U.I. de vitamine D à 100 g sec de régime amidon.

TABLEAU I
Composition des régimes
en expérience « préventive » et « curative »
(en grammes)

Constituants des régimes	Témoin	Vitamine D	Lactose	Sorbitol	Gluconate de calcium
Amidon de blé	69,5	69,5	49,5	59,5	65
Caséine purifiée "Byla" dévitaminée 3 fois	18	18	18	18	18
Lactose	0	0	20	0	0
Sorbitol	0	0	0	10	0
Gluconate de calcium	0	0	0	0	6
Huile d'arachide	8	8	8	8	8
Mélange salin de Hubbel sans calcium (55)	0	0	0	0	1,5
Mélange salin de Hubbel modifié (addition PO_4H_2K) (55)	3	3	3	3	0
Mélange vitaminique (16)	1	1	1	1	1
O ₂ Ti	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Vitamine A	500 UI	500 UI	500 UI	500 UI	500 UI
Vitamine D	0	10	0	0	0
Eau	200	200	200	200	200

TABLEAU II

RECAPITULATION DES RESULTATS DE L'EXPERIENCE PREVENTIVE

Nature des régimes	N° des rats	Durée de l'expérience (en jours)	Poids en g		Ca (en mg/l de sérum)	Taille des parathyroïdes	Tétanie lors du sacrifice	Degré du rachitisme
			au sevrage	en fin d'expérience				
<u>ANIDON</u>	1	Mort au 16ème jour	27	75		Moyennes	Probable au moment de la mort	+++
	2	Mort au 24ème jour	29	90		Très grosses		++++
	3	21	33	84	70	Assez grosses saillantes	0	+++
	4	21	36	87	59	Assez grosses	0	+++
	5	21	27	85	52	Moyennes	0	++++
	6	21	34	86	63	Moyennes	0	++
	7	30	37	97	53	Très grosses	+	++++
	8	30	29	101	53	Très grosses	++	++++
	9	21	25	95	100	Petites	0	0
	10	21	34	103	99	Petites	0	0, +
	11	21	34	94	102	Petites	0	0
	12	21	30	95	103	Petites	0	0
	13	30	29	142	105	Petites	0	0
	14	30	35	145	102	Très petites	0	0, +
	15	30	33	157	102	Moyennes	0	0, +
<u>VITAMINE D</u>								

<u>LACTOSE</u>	20	21	29	74	87	Très petites	0	+
	21	30	31	123	85	Moyennes	0	+
	22	30	39	140	99	Petites	0	++
	23	30	34	145	96	Petites	0	0, +
	24	30	30	125	90	Petites	0	0
<u>SORBITOL</u>	25	21	35	95	91	Petites	0	0
	26	21	33	102	85	Petites	0	+
	27	21	39	105	95	Moyennes	0	0
	28	21	34	84	89	Moyennes	0	0
	29	30	31	119	85	Grosses	0	+
	30	30	40	118	100	Petites	0	0, +
	31	30	27	116	92	Grosses	0	+
	32	30	27	91	89	Moyennes	0	+
	33	21	34	84	67	Moyennes	+	+
	34	21	34	102	84	Grosses	0	0
<u>GLUCONATE DE CALCIUM</u>	35	21	35	82	77	Moyennes	+	0
	36	21	34	89	82	Petites	0	0, +
	37	30	31	121	70	Grosses	+	+
	38	30	30	85	88	Grosses	0	0, +
	39	30	27	112	82	Moyennes	0	+
	40	30	35	128	78	Grosses	0	+

Le fait que nous n'ayons pas utilisé dans cette étude un régime rachitigène, tel celui préconisé par L. RANDOIN et R. LECOQ (1927) [71], peut surprendre. Il n'a plus sa raison d'être, puisque Y. DUPUIS (1960) a montré qu'un régime complet purifié (sans trace de vitamine D ou de facteurs d'utilisation du calcium), bien équilibré, de teneur normale en calcium, n'assure pas les fonctions calciques essentielles [11].

Quatre rats de chaque lot sont sacrifiés après avoir reçu leur régime respectif pendant vingt et un jours. Les 4 rats restants sont tués le trentième jour de l'expérience. On dose leur calcémie au moyen de la technique de KINGSLEY et ROBNETT [58]; leurs tibias sont examinés macroscopiquement et histologiquement dans la zone du cartilage de conjugaison. Les parathyroïdes sont examinées.

b) TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS (voir *Tableau II*)

c) COMMENTAIRE DES RESULTATS

1. PRÉVENTION DES TROUBLES SANGUINS

• *Calcémie :*

Déterminée au sevrage, la calcémie est chez le rat de $105 \text{ mg/l} \pm 5$.

a) Chez les rats nourris dès le sevrage au régime amidon et recevant un taux suffisant de calcium avec un rapport phosphocalcique normal, le maintien de la calcémie à un chiffre normal ou subnormal ne peut se faire. Le taux de calcium sanguin est bas (61 mg/l en moyenne) chez les animaux tués au vingt et unième jour de l'expérience. En carence physiologique plus prolongée, la calcémie reste aussi basse. On a constaté que dans certains cas la survie n'a pu être assurée.

b) Dans les autres lots : la vitamine D prévient ces troubles. Ses propriétés d'absorption et d'utilisation du calcium sont bien connues.

Le lactose, ainsi que l'ont déjà montré les travaux de P. FOURNIER et Y. DUPUIS, assure le maintien de la calcémie à un niveau normal, ou subnormal.

Le sorbitol, nous le constatons ici, a une action sur le maintien de la calcémie, semblable à celle du lactose.

Le gluconate de calcium, ainsi qu'on pourra le constater plus loin, permet une croissance staturale et pondérale sensiblement normale, ainsi qu'une ostéogénèse assez convenable. Mais les taux du

calcium sanguins chez les rats nourris avec ce régime sont inférieurs à ceux trouvés pour les lots lactose et sorbitol. Il semble qu'il y ait là un fait imprévu : la dissociation de son action sur le maintien de la calcémie et de son action sur l'ostéogénèse.

La représentation graphique de l'évolution de la calcémie en fonction du temps permet de concrétiser l'action de ces différents corps. Nous avons testé, pour ce faire, la calcémie de certains rats dans différents lots : au sevrage, au dix-septième jour, au trentième jour. Pour le tracé graphique, nous avons retenu les moyennes.

• *Autres signes sanguins :*

Comme corollaire à la baisse du taux du calcium sanguin qui porte sur la fraction ionisée, on constate une hypocoagulabilité chez les animaux nourris au régime amidon.

2. PRÉVENTION DES TROUBLES NERVEUX

Au moment du sacrifice (par le chloroforme à dose létale), nous constatons des spasmes tétaniques : très nets chez certains animaux du lot amidon, un peu moins prononcés chez quelques rats nourris au gluconate de calcium, atténués pour les rats ayant reçu de la vitamine D, du lactose, ou du sorbitol.

3. PRÉVENTION DES TROUBLES GLANDULAIRES : MODIFICATION MORPHOLOGIQUE DES PARATHYROÏDES

Examinées à l'œil nu, elles paraissent très grosses (au moins de la taille d'une tête d'épingle) chez les rats du lot témoin. À l'opposé, elles sont normales, c'est-à-dire très petites, à peine visibles, chez les rats recevant le régime vitamine D.

On trouve des variations individuelles chez les animaux des lots lactose, sorbitol et gluconate de calcium. Toutefois, on peut noter :

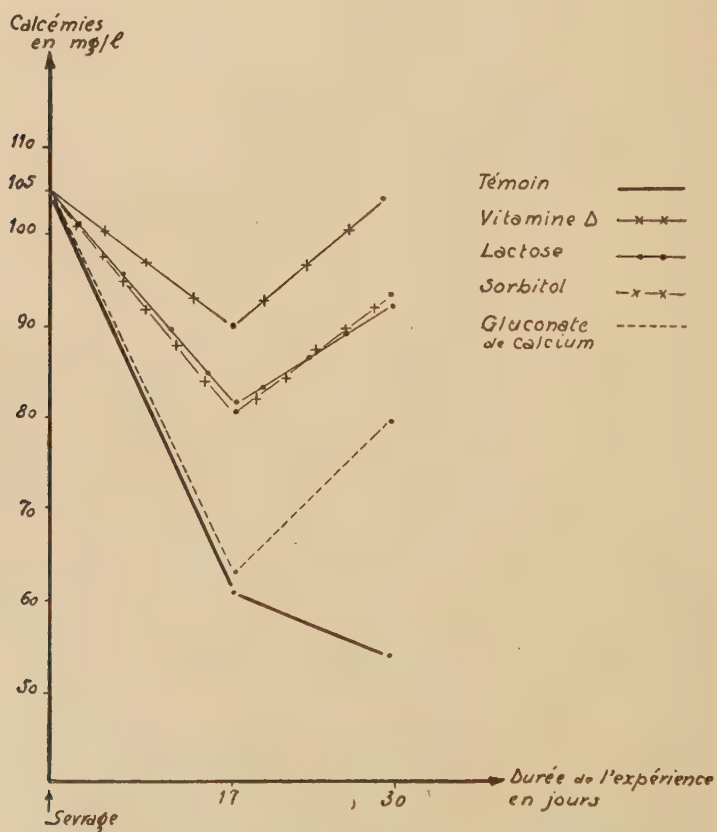
- prédominance des éléments de petite taille dans le lot lactose ;
- de rares éléments de grosses tailles dans le lot sorbitol ;
- autant d'éléments de grosses que de moyennes tailles dans le lot gluconate de calcium.

4. PRÉVENTION DES TROUBLES OSSEUX

Etude comparée de l'extrémité supérieure du tibia coupé longitudinalement.

TABLEAU III — Taux des calcémies
(en mg de Ca par litre de sérum ; en fonction du temps)

	Au 17 ^e jour de l'expérience	Au 30 ^e jour de l'expérience
Témoin	60,5	53
Vitamine D	90	103,5
Lactose	80,8	92
Sorbitol	80,1	92,5
Gluconate de calcium .	62,5	79



Représentation graphique de l'évolution de la calcémie
en fonction du temps (Expérience préventive)

• *Aspects macroscopiques :*

En l'absence de composés glucidiques et de la vitamine D dans le régime, les troubles osseux rappellent ceux du rachitisme expérimental.

Les os sont légèrement curvilignes, renflés aux épiphyses tibiales ; ils sont flexibles, mous, comme en témoigne la résistance élastique caoutchoutée lors de la coupe longitudinale ; les os « fuient » sous le scalpel.

L'ossification est très perturbée, comme le prouvent :

- la grande épaisseur du cartilage de conjugaison, qui forme une large bande irrégulière avec des « poches », des saillies ou échancrures plus ou moins profondes ;
- la zone métaphysaire sous-jacente est blanche, large ;
- les travées osseuses sont irrégulières.

Par contre, si le régime comporte un composé de structure :

- le cartilage, mince, apparaît comme une fine ligne nacréée bien rectiligne ;
- la métaphyse est mince, colorée ;
- la moelle bien vascularisée ;
- les travées osseuses mieux ordonnées.

Tout ceci témoigne d'une ostéogénèse normale.

Nous avons exprimé dans la partie de droite du *Tableau II*, les différents degrés du rachitisme ; en voici la signification :

RÉGIME DE CARENCE	{	++++	{	Rachitisme dans sa forme majeure
		++++		
		+++		Forme moyenne
		++		Os encore rachitique
INFLUENCE PRÉVENTIVE D'UN COMPOSÉ GLUCIDIQUE	{	+	{	Ossification un peu retardée
		0, +		Os subnormal
		0		Os normal, type vitamine D pris pour référence

• *Aspects microscopiques :*

(Etude histologique de la zone d'ossification de l'extrémité supérieure du tibia.)

Cartilage. — Chez les rats du lot témoin, il est très large. Cette grande épaisseur est due à l'importance prise par la couche de cartilage hypertrophiée. Dans cette zone, les cellules s'organisent en tra-

vées qui ne sont pas parallèles. Il en est de même des groupes isogéniques axiaux du cartilage sérié ; ils sont en outre un peu plus longs que normalement.

L'hypertrophie du cartilage n'étant pas uniforme, il s'ensuit que cette ligne est très irrégulière avec en plus assez souvent des géodes.

Dans les autres lots : lactose, sorbitol, gluconate de calcium, la différence est nette :

— Minceur du cartilage de conjugaison et, en particulier, du cartilage hypertrophié dont les éléments gardent leur parallélisme dans l'ensemble. Toutefois, on peut noter quelques petits épaississements au niveau desquels l'ordonnement des groupes isogéniques axiaux est moins régulier.

— Conséquence de ces petites saillies sur la zone d'ossification, la ligne d'ossification n'est pas rigoureusement rectiligne, mais elle est homogène et ne présente pas de géodes.

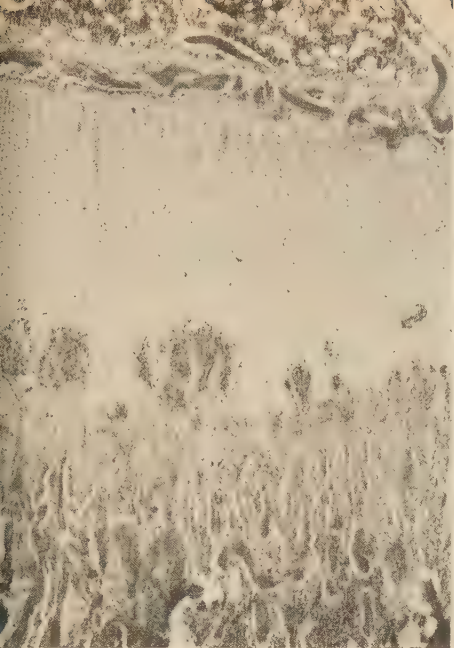
La zone d'ossification. — Elle est très peu vasculaire. Chez les rats du lot témoin, la rareté des vaisseaux sanguins est fonction du peu d'activité de cette zone où les ostéoblastes apportés par voie sanguine élaborent de très épaisses lames d'ossein à la surface des travées directrices.

Celles-ci sont très peu nombreuses, orientées en tous sens. Elles ont perdu leur parallélisme. Elles ont parfois un aspect en fourche, ou bien sont anastomosées. Ces éléments sont séparés par un tissu conjonctif beaucoup plus dense que normalement. Complétant cet aspect anormal, à l'intérieur de certaines travées directrices existent des cellules cartilagineuses déformées.

Chez les rats ayant reçu du sorbitol et du gluconate de calcium, les travées directrices sont plus normales. L'architecture d'ensemble n'est certes pas parfaite, comme on peut le constater avec la vitamine D. En effet, les travées ne sont pas assez nombreuses ; elles sont encore un peu épaisses. Non désordonnées, elles ne sont pas rigoureusement rectilignes et sont parfois sinueuses. Elles sont séparées par un tissu conjonctif bien moins dense que dans le lot témoin. Toutefois, aux endroits où le cartilage est encore hypertrophié, on retrouve les mêmes anomalies précédemment observées sur les rats du lot témoin.

Cet aspect obtenu avec le sorbitol et le gluconate de calcium est très proche de celui que donne le lactose dont l'action ostéogène avait déjà fait l'objet de travaux de la part de P. FOURNIER et Y. DUPUIS, et J. BESCOT-LIVERSAC (1959) [43].

Les photographies ci-jointes permettent de concrétiser ce qui vient d'être décrit (*fig. 1 à 5*).



Photographie de la zone d'ossification des os ($\times 40$)

Expérience préventive, durée 21 jours.

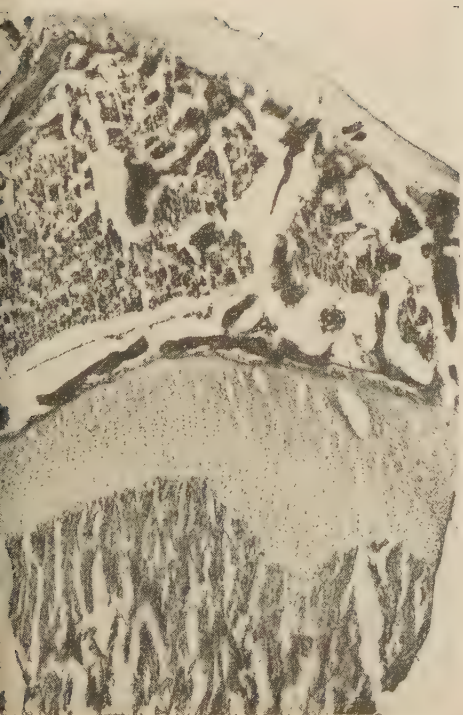


FIGURE 1 (en haut, à gauche) :
Amidon.
Expérience préventive : 21 jours.

FIGURE 2 (ci-contre) :
Vitamine D.
Préventif : 21 jours.

FIGURE 3 (ci-dessus) :
Lactose.
Préventif : 21 jours.

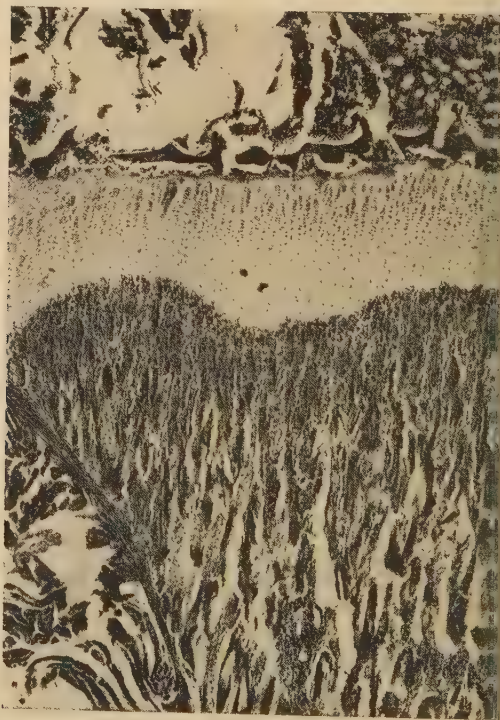


Photographie de la zone d'ossification des os ($\times 40$)

Expérience préventive, durés 2 jours.

FIGURE 4 (*ci-dessus*) :
Sorbitol.
Préventif : 21 jours.

FIGURE 5 (*ci-contre*) :
Gluconate de calcium.
Préventif : 21 jours.



B. — ÉTUDE COMPARÉE DE L'EFFET CURATIF DE CES COMPOSÉS DE STRUCTURE

On peut se demander si les troubles consécutifs à une carence d'utilisation calcique, survenant chez des rats nourris pendant un certain temps avec le régime témoin, régime complet, mais qui ne comporte pas de facteurs d'utilisation du calcium (régime amidon : *Tableau I*), pourraient être amendés ensuite par les composés glucidiques administrés pendant un certain temps. En un mot, peuvent-ils guérir ainsi les rats carencés ?

Ce problème qui semble très intéressant a déjà fait l'objet d'une étude de Y. DUPUIS, à propos du lactose [10]. Elle avait travaillé sur des rats soumis dans un premier temps à un régime hypocalcique, auxquels on donnait dans un second temps du calcium en quantité convenable et du lactose. Travaillant avec des produits purifiés, elle démontra que :

« Introduit dans un régime équilibré, le calcium seul est incapable de réparer le trouble causé préalablement par sa seule absence. Il paraît ne jouer qu'un rôle passif de présence. »

Aussi, nous travaillerons avec des rats recevant toujours une quantité normale de calcium.

a) MOYENS D'ETUDE

• *Première étape :*

Trente-neuf rats mâles blancs sont mis dès le sevrage au régime amidon pendant vingt jours. La composition de ce régime témoin étant la même que précédemment (*Tableau I*). Au cours de cette période de carence, 4 rats succombent à des intervalles différents.

• *Deuxième étape :*

Les 35 rats restants sont répartis en cinq lots de 7 rats chacun après le vingtième jour de carence :

- lot témoin (ou lot amidon);
- lot vitamine D (VD);
- lot lactose (L);
- lot sorbitol (S);
- lot gluconate de calcium (G).

TABLEAU IV — RECAPITULATION

20 jours de carence : régime						
← A M I D O N →						
N° des rats	Poids au sevrage	Poids au 20ème jour	CALCEMIE au 20ème jour	Nature du régime curatif	Durée du traitement	Poids d'expé
41	26	mort le 15ème jour		Animaux n'ayant pas survécu jusqu'à la fin de la période de carence		
42	32	mort le 17ème jour				
43	34	mort le 19ème jour				
44	27	mort le 19ème jour				
45	40	95	69 mg/l	Témoin	7 j.	113
46	33	97	74	Témoin	7 j.	118
47	31	75	60	Témoin	7 j.	100
48	29	86	70	Témoin	7 j.	99
49	37	91	66	Témoin	20 j.	105
50	34	111	59	Témoin	20 j.	163
51	35	98	68	Témoin	20 j.	138
52	39	96	45,5	V.D.	7 j.	123
53	24	87	60	V.D.	7 j.	114
54	31	77	55	V.D.	7 j.	120
55	27	80	66	V.D.	7 j.	100
56	38	98	78	V.D.	20 j.	180
57	27	86	54	V.D.	20 j.	170
58	35	96	66	V.D.	20 j.	182
59	32	96	62	L	7 j.	116
60	24	84	55	L	7 j.	102
61	32	79	72	L	7 j.	103
62	30	94	50	L	7 j.	114
63	36	98	53	L	20 j.	180
64	34	110	50	L	20 j.	177
65	27	94	66	L	20 j.	168
66	31	74	63	S	7 j.	88
67	34	93	58	S	7 j.	115
68	36	93	63	S	7 j.	110
69	30	94	50	S	7 j.	97
70	39	103	57	S	20 j.	165
71	26	85	50	S	20 j.	155
72	27	100	63	S	20 j.	184
73	30	95	74	G	7 j.	112
74	30	78	50	G	7 j.	97
75	33	84	73	G	7 j.	108
76	35	100	68	G	7 j.	120
77	38	100	52	G	20 j.	162
78	27	73	59	G	20 j.	142
79	26	78	68	G	20 j.	154

ULTATS DE L'EXPERIENCE CURATIVE

A I T E M E N T

ALCEMIE ème jour	CALCEMIE au 21ème jour	Tétanie lors du sacrifice	Taille des parathyroïdes	Degré du rachitisme Epaissseur du cartilage de conjugaison
		probable au cours de l'agonie	Moyennes Grosses Grosses Grosses	++++ ++++ ++++ ++++
2 mg/1		0	Assez grosses	++++
9		0	Grosses	++++
4		+	Grosses	++++
2		0	Assez grosses	++++
0	56	+	Grosses	++++
6	56	++	Grosses	++++
1	50	0	Très grosses	++++
2		0	Moyennes	++
3		0	Moyennes	++
0		0	Grosses	++
9		0	Grosses	++
1	114	0	Moyennes	0
	108	0	Grosses	0
8	110	0	Grosses	0
5		0	Très grosses	++++
2		0	Grosses	++++
0		0	Grosses	++
0		0	Très grosses	++
7	98	0	Très grosses	+
3	100	0	Grosses	0, +
5	92	0	Grosses	0
6		0	Grosses	++
3		0	Grosses	++
0		0	Très grosses	++
8		0	Grosses	++++
1	98	0	Grosses	0, +
1	92	0	Moyennes	0
5	102	0	Grosses	0, +
7		0	Très grosses	++
3		0	Très grosses	++
5		+	Grosses	++
1		+	Très grosses	++++
6,5	62	++	Très grosses	++
3	76	0	Grosses	++
9	78	0	Très grosses	++

Quatre rats de chaque lot reçoivent des régimes correspondants pendant une période de sept jours, au bout desquels ils sont tués. Les 3 rats restant continuent de recevoir leur régime respectif et sont tués au bout de vingt jours. Ils sont soumis aux mêmes examens sanguins, osseux, glandulaires que les rats de l'expérience préventive qui vient d'être rapportée.

b) TABLEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS (*Tableau IV*)

c) COMMENTAIRE DES RESULTATS

1. CORRECTION DE LA CHUTE DU CALCIUM SANGUIN

Au bout de vingt jours de carence, la calcémie des rats, du taux initial de $105 \text{ mg} \pm 5$ au litre de sérum, tombe aux environs de 61 mg/l . Rappelons que, cependant, tout au long de l'expérience, le rat reçoit du calcium en quantité normale.

Chez les animaux témoins nourris au régime amidon et tués au huitième jour de la période curative, il n'y a aucune amélioration. Et le taux de la calcémie est encore plus bas (54 mg/l) chez les animaux sacrifiés au vingtième jour de la période curative, soit au total pour ces rats témoins après six semaines de carence physiologique en calcium.

Que voit-on quand on introduit, après vingt jours de carence, de la vitamine D ou un composé glucidique dans le régime ?

Vitamine D : amélioration spectaculaire au bout de huit jours (100 mg/l). Cette correction dépasse même son but et atteint 110 mg/l au bout de vingt jours.

Avec le lactose et le sorbitol, on obtient des chiffres très satisfaisants :

- lactose : de 85 mg/l au huitième jour de la période curative, la calcémie atteint 96 mg/l au bout du vingtième jour ;
- sorbitol : les chiffres sont sensiblement les mêmes que ceux obtenus avec le lactose ;
- gluconate de calcium : peut-on parler de correction avec ce corps ? Au bout de huit jours, peu ou pas d'amélioration. Les taux de calcémie observés sont même parfois inférieurs à ceux obtenus en période de carence. Même après un traitement prolongé (vingt jours), les chiffres obtenus (72 mg/l en moyenne) ne permettent pas de conclure à l'action correctrice notable de ce composé glucidique sur le syndrome d'hypocalcémie consécutive à la carence en facteurs d'utilisation.

L'étude graphique de l'action de composés de structure et de la vitamine D sur la calcémie du rat carencé est très démonstrative. Les valeurs moyennes de la calcémie sont indiquées dans le *Tableau V*.

2. CORRECTION DES AUTRES TROUBLES SANGUINS

En dépit de la difficulté d'apprécier, chez le rat, la vitesse de la coagulation (le sang étant très épais), elle a pu être observée chez les animaux recevant de la vitamine D, du lactose ou du sorbitol. L'hypocoagulabilité est de règle chez les rats témoins. En ce qui concerne le gluconate de calcium, nous ne pouvons rien dire d'une action éventuelle sur la coagulabilité.

3. CORRECTION DES TROUBLES NERVEUX

En corollaire de l'augmentation du taux du calcium sanguin chez les animaux traités à la vitamine D, au lactose, au sorbitol, on n'observe plus de spasmes tétaniques lorsque, préalablement au sacrifice, on les anesthésie au chloroforme. La tétanie d'intensité variable observée chez certains animaux témoins se manifeste encore dans une proportion importante chez les rats qui ont reçu du gluconate de calcium à titre curatif.

4. CORRECTION DES TROUBLES DE LA MORPHOLOGIE GLANDULAIRE

On constate peu ou pas de changement dans l'aspect macroscopique des parathyroïdes des animaux tués après sept ou vingt jours de traitement. Elles paraissent aussi grosses dans tous les lots avec quelques variantes, sauf chez les rats traités à la vitamine D où elles sont moyennes dans l'ensemble. Il semble, dans les conditions de notre expérience, que ces glandes devenues hypertrophiques sous l'influence du régime de carence, ne puissent pas reprendre aisément leur taille normale.

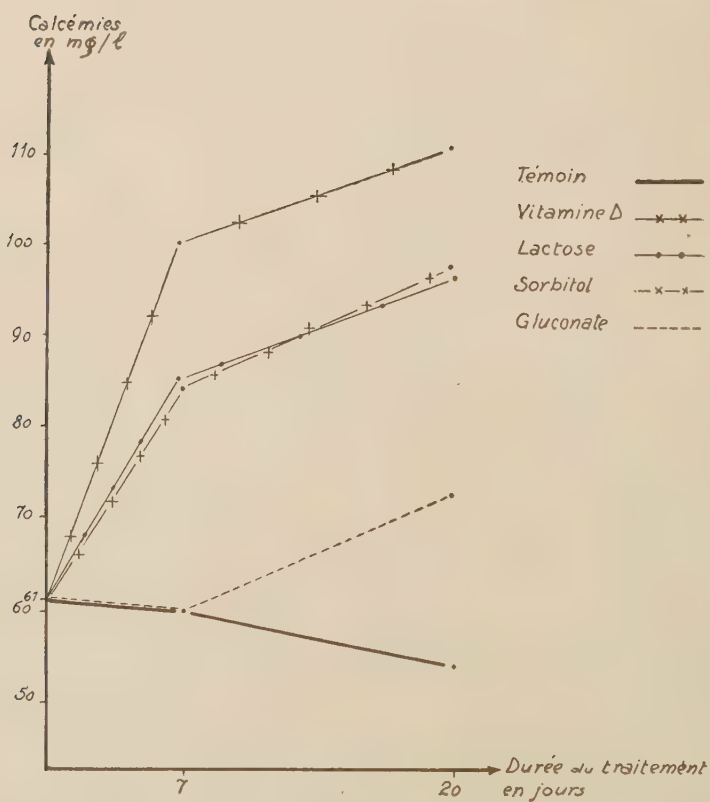
5. CORRECTION DES TROUBLES OSSEUX. ETUDE COMPARÉE DE L'EXTRÉMITÉ SUPÉRIEURE DU TIBIA COUPÉ LONGITUDINALEMENT

• *Aspects macroscopiques :*

a) Si on observe les os des rats témoins, on est frappé par la déformation du tiers supérieur de l'os : aspect curviligne qui est très accentué chez les animaux tués au vingtième jour de la période de traitement. On note, en outre : la consistance à la coupe longitudinale

TABLEAU V — Calcémies en mg par litre de sérum

	Durée du traitement	
	7 jours	20 jours
Témoin	60	54
Vitamine D	100	110
Lactose	85	96
Sorbitol	84	97
Gluconate de calcium ..	60	72



Influence d'un composé glucidique sur la calcémie du rat
préalablement abaissée par carence d'utilisation calcique
(Expérience curative)

est molle, élastique. L'ossification, qui est très perturbée chez les animaux témoins tués au huitième jour de période curative, n'évolue pas ou mal chez les rats sacrifiés au vingtième jour de cette période :

- le cartilage de conjugaison est épais, irrégulier avec d'énormes saillies qui rendent la ligne d'ossification sinueuse ;
- la métaphyse blanche présente une trabéculatation désordonnée ;
- l'os est peu vasculaire, témoin d'un ralentissement considérable des processus d'ossification.

b) L'introduction dans le régime d'un composé de structure ou de la vitaminè D après une période de carence assez sévère va normaliser plus ou moins ces processus.

Dès le huitième jour de traitement, on constate à l'examen des tibias des animaux mis au régime curatif vitamine D, lactose, sorbitol, une intense activité ostéogénique. Certes, le cartilage présente encore de nombreuses irrégularités, mais les os sont plus durs à la coupe que ceux des témoins, la vascularisation est plus dense, la moelle plus rouge. Pour le gluconate de calcium, l'effet sur l'ossification est beaucoup plus discret.

Au bout du vingtième jour, dans les lots lactose et sorbitol, mis à part de très rares cas de retard notable de l'ossification, on constate généralement que l'ossification est en voie d'achèvement :

- le cartilage a presque disparu, réduit à une ligne rectiligne ;
- l'architecture osseuse est parfaite ;
- la moelle osseuse normale.

Les résultats dans l'ensemble sont assez comparables à ceux obtenus avec la vitamine D. Mais, fait curieux à signaler, la déformation morphologique osseuse observée chez les rats témoins a peu ou pas changé sous l'influence du traitement.

Qu'en est-il avec le gluconate de calcium ? Les signes de rachitisme persistent encore. L'ostéogénèse est ralentie et les progrès réalisés entre le huitième et le vingtième jour de traitement sont un peu plus lents.

• *Aspects microscopiques :*

Etude histologique de la zone d'ossification de l'extrémité supérieure du tibia.

a) Dans le lot amidon, les aspects observés ne diffèrent guère de ceux décrits dans l'expérience précédente. L'ossification normale ne peut se faire correctement en l'absence de facteurs d'utilisation calcique. Que ce soit au huitième jour ou au vingtième jour de la

période curative, c'est-à-dire après avoir reçu pendant quatre ou six semaines un régime dépourvu de facteurs d'utilisation calcique, les os des rats du lot témoin présentent non seulement un retard mais encore une perturbation profonde de l'ossification :

- cartilage de conjugaison très épais, irrégulier ;
- ligne d'ossification sinueuse, avec parfois des géodes ;
- travées directrices peu nombreuses, irrégulières, désordonnées, très épaisses, avec persistance dans la zone d'ossification de nombreuses cellules cartilagineuses déformées. Il semble que l'activité ostéoblastique soit profondément modifiée et qu'il y ait peu ou pas de formation d'osséine, le tissu conjonctif très dense dans cette zone s'organisant tant bien que mal pour pallier cette insuffisance.

b) L'effet des composés de structure, lactose, sorbitol, introduits dans le régime après vingt jours de carence fonctionnelle, commence à se manifester dès le huitième jour du traitement ; et la reprise générale des processus normaux de l'ossification permet de conclure à l'effet curatif de ces composés :

- le cartilage de conjugaison, qui était encore assez large et souvent irrégulier au huitième jour du traitement, est mince et linéaire au vingtième jour ;
- la zone d'ossification présente des travées directrices qui commencent à s'ordonner au début du traitement et qui sont devenues sensiblement parallèles en fin d'expérience. Les ostéoblastes, dont l'activité normale reprend, ont élaboré de minces lamelles d'osséine à la surface des travées.

Cette action ostéogène du lactose et du sorbitol est très proche de celle de la vitamine D.

Par contre, nous constatons un retard de l'ossification chez les rats ayant reçu du gluconate de calcium à titre curatif :

- le cartilage, qui s'amincit très lentement, reste encore épais par endroits après vingt jours de traitement ;
- aux endroits où le cartilage présente des élargissements, on rencontre dans la zone d'ossification sous-jacente les mêmes anomalies que celles précédemment rencontrées chez les animaux du lot témoin.

Les photographies ci-jointes permettent de mieux objectiver les observations portées ci-dessus. Elles ont été faites au septième et au vingtième jour du traitement, après vingt jours de carence (*fig. 6 à 15*).



Photographies de coupes de la
zone d'ossification des os. Tibia
($\times 40$)

Expérience curative, durée 7 jours
de traitement après 20 jours
de carence.

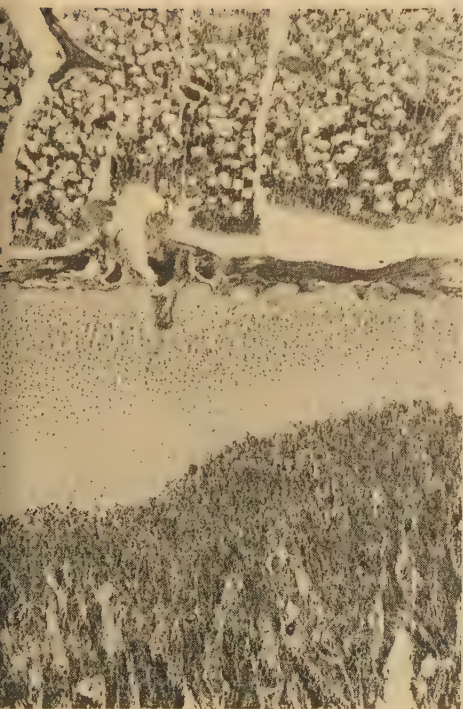
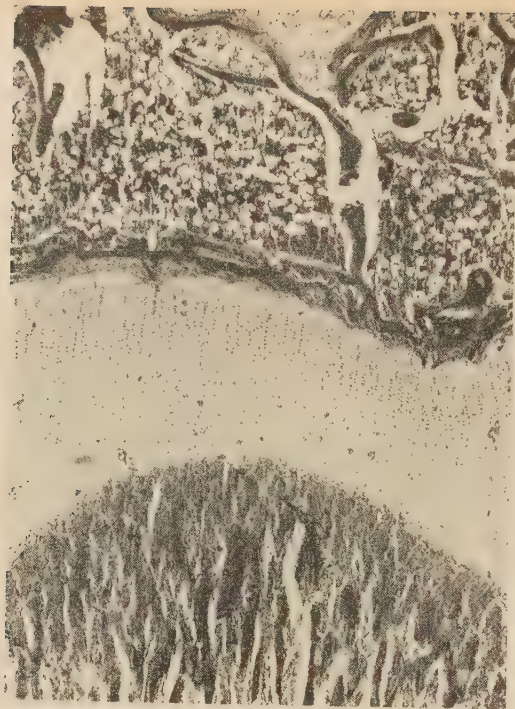


FIGURE 6 (*en haut, à gauche*) :
Amidon (témoin).
20 jours de carence + 7 jours
supplémentaires.

FIGURE 7 (*ci-contre*) :
Vitamine D.
Curatif : 7 jours après 20 jours
de carence.

FIGURE 8 (*ci-dessus*) :
Lactose.
Curatif : 7 jours.

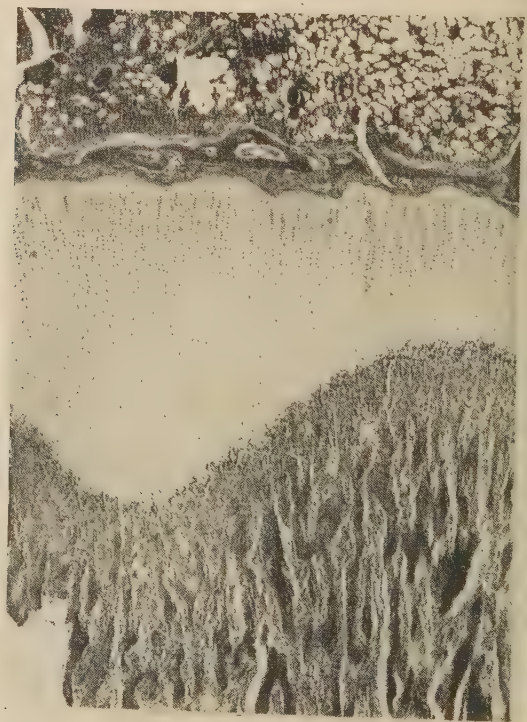


Photographies de coupes de la
zone d'ossification des os. Tibia
($\times 40$)

Expérience curative, durée 7 jours
de traitement après 20 jours
de carence.

FIGURE 9 (*ci-dessus*) :
Sorbitol.
Curatif : 7 jours.

FIGURE 10 (*ci-contre*) :
Gluconate de calcium.
Curatif : 7 jours.





Photographies de la zone d'ossification du tibia ($\times 40$)

Expérience curative : 20 jours après 20 jours de carence.

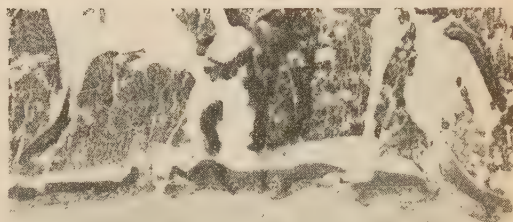
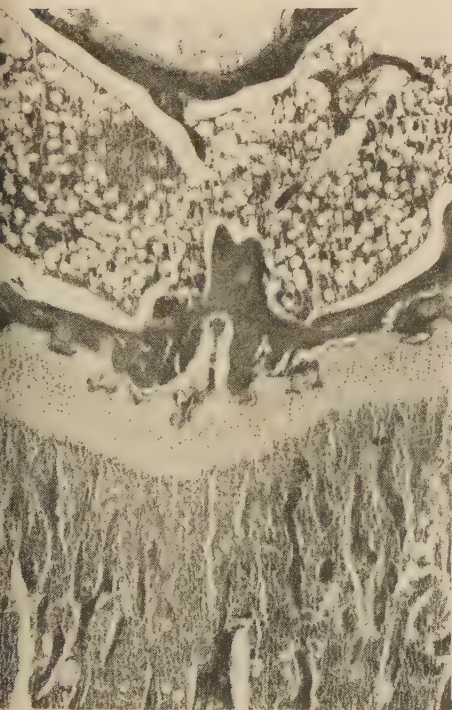


FIGURE 11 (*en haut, à gauche*) :

Amidon (témoin).

20 jours de carence + 20 jours supplémentaires.

FIGURE 12 (*ci-contre*) :

Vitamine D.

Curatif : 20 jours.

FIGURE 13 (*ci-dessus*) :

Lactose.

Curatif : 20 jours.



Photographies de la zone d'ossification du tibia ($\times 40$)

Expérience curative : 20 jours après 20 jours de carence.

FIGURE 14 (*ci-dessus*) :
Sorbitol.
Curatif : 20 jours.

FIGURE 15 (*ci-contre*) :
Gluconate de calcium.
Curatif : 20 jours.



DISCUSSION

A. — EFFICACITÉ COMPARÉE DES DIVERS COMPOSÉS DE STRUCTURE EMPLOYÉS

Le calcium, substance minérale qui, en connexion avec la matière protéique, participe à l'édification de l'os, est nécessaire à cette formation. Depuis très longtemps, on sait que sa présence dans l'organisme, et par conséquent dans l'alimentation, est indispensable. Mais cette présence n'est pas suffisante. Apporté par le lait et les fromages principalement, le calcium ne fait face aux besoins de l'organisme que si des facteurs d'utilisation interviennent.

a) VITAMINE D

On connaît très bien l'importance de ces facteurs d'utilisation : la vitamine D, que la vitamine soit offerte par ingestion (huile de fletan, huile de foie de morue) ou qu'elle se forme par photosynthèse. STEENBOCK et HERTING ont prouvé, en 1955, que les rats à la période de croissance ont un besoin en vitamine D [74]. L'action capitale de la vitamine a été retrouvée dans cette expérience :

- prévention du rachitisme du rat dont l'ossification se fait correctement et dont la calcémie se maintient à un niveau normal ;
- guérison du rachitisme du rat carencé recevant un régime équilibré avec un rapport Ca/P normal : le chiffre de la calcémie se normalise en moins de quinze jours, comme le prouvent les dosages faits en cours d'expérience. L'examen des coupes histologiques indique bien la reprise des processus normaux de l'ossification.

La vitamine D est très active et même si active que, introduite dans la régime à la dose minime de 10 U.I. pour 100 grammes de régime, elle a pu protéger le rat du rachitisme et guérir les troubles osseux, sanguins du rat préalablement privé de facteurs d'utilisation. Notons qu'une telle dose correspond, compte tenu de la quantité de régime ingéré, à une administration de 1 à 2 unités de vitamine D par jour. C'est précisément cette prévention du rachitisme qui avait servi, il y a trente-cinq ans, à définir l'unité internationale. Rendons hommage en passant à la qualité des premiers expérimentateurs.

b) LACTOSE

Les travaux des chercheurs français P. FOURNIER et Y. DUPUIS ont déjà montré l'efficacité du lactose sur l'utilisation du calcium [10 à 12 et 34]. Ce composé glucidique introduit dans l'alimentation du rat, dépourvue de facteur d'utilisation, exerce au mieux cette action bénéfique pour des taux compris entre 10 et 20 grammes pour 100 grammes de régime. Les résultats obtenus ici, sans être calqués sur ceux de la vitamine D, sont très probants.

c) SORBITOL

Le sorbitol, qui jusque-là était utilisé dans un tout autre domaine, s'est révélé aussi actif sur l'utilisation du calcium que le lactose. Cette action du sorbitol sur l'ostéogénèse avait déjà été signalée par P. FOURNIER et coll. [47], mais dans d'autres circonstances expérimentales.

d) GLUCONATE DE CALCIUM

Ces chercheurs français, en outre, ont étudié parmi les corps groupés sous le vocable de « composés de structure », l'acide gluconique [50]. Ils l'avaient étudié sous forme de gluconate de calcium. A l'issue des travaux effectués et des résultats obtenus avec cette substance sur l'absorption, la rétention et l'élimination urinaire et fécale du calcium, ils avaient conclu à son action sur l'ostéogénèse. Ils pensaient que :

« Si le gluconate de calcium possède des propriétés ostéogènes certaines, c'est beaucoup moins à sa partie calcique qu'à sa fraction gluconique qu'il le doit. »

A l'époque de ces travaux (1955), ces auteurs avaient émis l'hypothèse selon laquelle :

« L'acide gluconique, comme les autres composés de structure, intervient vraisemblablement dans la synthèse de la trame protéique de l'os, synthèse qui conditionne la fixation de la matière minérale. »

Toutefois, les travaux américains de WASSERMAN, COMAR et NOLD (1956) [77] permettaient seulement de conclure à une activité moyenne de l'acide gluconique.

Les résultats obtenus dans cette expérience sont assez discordants.

Faible action sur le maintien de la calcémie du rat recevant du gluconate de calcium à titre préventif et sur la correction de la chute de la calcémie du rat carencé. En liaison avec la chute du calcium ionisé, on constate assez souvent des spasmes tétaniques lors du sacrifice, que ce corps ait été donné à titre préventif ou curatif.

Au point de vue osseux, les faits sont disparates. Le gluconate de calcium administré à titre préventif se montre moyennement actif sur l'ostéogénèse. Mais il semble très faiblement capable, dans les conditions de cette expérience, de guérir les animaux présentant des troubles osseux consécutifs à une carence en facteur d'utilisation.

Il faut noter toutefois que les taux d'acide gluconique utilisés et contenus dans le gluconate de calcium sont relativement faibles comparativement aux doses de lactose et de sorbitol employées. Le désir de ne pas modifier sensiblement les quantités de calcium offertes à l'animal s'opposait à une administration plus forte de gluconate de calcium.

e) AUTRES COMPOSÉS ACTIFS

D'autres composés de structure, qui ont déjà fait l'objet de nombreux travaux de P. FOURNIER et Y. DUPUIS, sont utilisés en médecine humaine. Ils ont un pouvoir très marqué sur l'ostéogénèse. C'est ainsi que le mannitol [47] non métabolisé dans l'organisme est utilisé en urologie pour l'étude de la perméabilité rénale (test de clearance); l'inositol [42] et la choline [22] dont les propriétés lipotropes sont bien établies. A ce propos, signalons l'action lipotrope du lactose : FOURNIER [22] et SADHU [73], et du sorbitol (CERKES [2]). Nous avons pu constater que les animaux nourris au lactose sont moins gras par rapport au témoin ; d'autres auteurs le signalent dans leurs travaux (TOMARELLI, HARTZ et coll. [75]).

B. — LIMITE D'EMPLOI DES COMPOSÉS DE STRUCTURE

Depuis 1926, O. BERGHEIM [1] notait l'action bénéfique du lactose sur l'utilisation du calcium. Les travaux de OUTHOUSE et SMITH [70] (1938) confirmaient cette propriété. Ce lactose, sucre de lait qui se trouve en plus forte proportion dans le lait de femme (65 g/l) que dans le lait de vache (50 g/l), retint à juste titre l'attention des pédiatres JARVIS (1930) [56], HARDISTY (1931) [54], MILLS et BREITER (1940) [63]. De plus, on signale son action sur la longévité (WHITTIER [80]). Mais il y eut bien vite des avis moins louangeurs. DUNCAN [6], dans une excellente étude faite en 1955, rapporta de nombreux témoignages de pédiatres : les uns favorables à l'utilisation de ce glucide pour sucrer le lait de vache ; les autres hostiles à cet usage. En France, DELTHIL, en 1953 [5], édicta les bases d'utilisation du lactose dans l'alimentation du nourrisson.

Pourquoi une telle divergence d'opinion ? C'est que si le lactose, le sorbitol, le mannitol, l'inositol et bien d'autres composés de structure possèdent une si grande activité ostéogénétique, il faudrait se garder des abus qu'entraînerait leur emploi non contrôlé.

a) TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX

Déjà les pédiatres notaient des désordres gastro-intestinaux plus ou moins graves correspondant probablement à des doses de lactose trop élevées. Nous avons aussi constaté que le lactose donné au jeune rat provoque de la diarrhée, du moins en début d'expérience.

b) EFFET HEMOLYTIQUE DU LACTOSE

Il fut mis en évidence par l'augmentation du taux des réticulocytes du sang et la chute du taux des hématies et les fèces jaunes (P. FOURNIER et M. PIETTE [40, 41]).

c) CATARACTE DU RAT

Ingérés en grande quantité, le galactose, le d-xylose, le lactose provoquent la cataracte chez le jeune rat. Cette incidence, signalée pour la première fois en 1935 par MITCHELL et DODGE [64], fut confirmée en 1940 par DARBY et DAY [3]. Il semble qu'il y ait là un trouble métabolique : en présence d'un excès de ces glucides, par exemple galactose ou lactose, les processus enzymatiques se trouve-

raient débordés. En pathologie humaine, on rencontre une telle intolérance au galactose dans le syndrome de « galactosémie du nourrisson », où le trouble essentiel est représenté par un déficit constitutionnel en galacto-transférase ayant pour conséquence la non-transformation du galactose-1-phosphate en U.D.P. galactose. Parmi les signes cliniques : hépatomégalie, troubles rénaux et troubles du développement psycho-moteur, on note une cataracte (LESTRADET et MARTIN [62]).

d) RETENTION DU CALCIUM

Possédant une si grande action sur l'utilisation calcique, il faudrait craindre que les composés de structure, employés à doses trop élevées, ne provoquent des dépôts calciques dans les artères des différents organes ou n'occasionnent des symptômes analogues à ceux observés dans le syndrome d'hypervitaminose D : amaigrissement rapide et troubles gastro-intestinaux graves. Nos craintes sont justifiées. En effet, ce problème d'importance suscita de nombreux travaux : à l'étranger, LENGEMANN et COMAR (1961) [61], grâce au ^{45}Ca , purent objectiver le dépôt du calcium dans les viscères du rat qui recevait en même temps du lactose. En France, DUPUIS, BRUN et FOURNIER [15] montrèrent dans une expérience que :

« Pour une proportion de 12 % de lactose dans le régime, le fonctionnement calcique de l'animal semble parfaitement assuré... Au taux de 25 % dans le régime, l'absorption et la rétention sont encore notablement augmentées ; par contre, la valeur de la calcémie et les caractères de l'ossification restent les mêmes que pour les animaux dont le régime comporte 12 % de lactose... Au-dessus de ce taux, l'accroissement de la rétention calcique est tel que se pose la question de savoir où se fixe tout ce calcium. »

C. — SIGNIFICATION DE L'ACTION DES COMPOSÉS DE STRUCTURE

Quel est le mode d'action des composés de structure ? Ou comment interviennent-ils dans le métabolisme calcique ? De nombreux chercheurs à l'étranger et en France se sont penchés sur ce problème. Différentes hypothèses ont vu le jour, qui, à mesure du progrès des techniques et des résultats obtenus, ont plus ou moins été abandonnées tout en permettant de jeter une lueur sur ce mécanisme peut-être fort complexe.

a) THEORIE FERMENTAIRE

La théorie fermentaire est très ancienne. Elle fut avancée par METCHNIKOFF qui mettait l'accent sur l'importance des fermentations lactiques. Il prétendait que le lactose en provoquant l'acidification fermentaire du milieu intestinal favoriserait l'absorption calcique. A l'appui de cette hypothèse, on note l'hyperplasie du cæcum sous l'influence des composés de structure (FOURNIER et SUSBIELLE [49]).

Cette théorie fut rejetée, car :

- l'ablation du cæcum, lieu électif des fermentations intestinales, n'empêche pas à l'action du lactose de se manifester (FOURNIER, SUSBIELLE et DUPUIS [51]);
- la stérilisation du milieu intestinal n'entrave pas l'activité du lactose : celui-ci agit même en présence d'antibiotiques (FOURNIER et DUPUIS [33]);
- le L-xylose qui n'est pas attaqué par la flore intestinale a pourtant une action sur l'absorption et l'utilisation du calcium (FOURNIER, DUPUIS et SUSBIELLE [45]).

b) THEORIE METABOLIQUE

Imaginée pour remplacer la précédente : cette action directe du L-xylose amena P. FOURNIER à suggérer l'existence de voies métaboliques appropriées à l'ossification, voies qu'emprunteraient préférentiellement le lactose et les autres glucides de structure [19] :

1° Les composés de structure seraient-ils des précurseurs du glycolle acide aminé dont l'osséine renferme une forte proportion ? (FOURNIER, SUSBIELLE et DUPUIS [50]).

2° S'agirait-il d'une action métabolique par l'intermédiaire du cycle de Krebs ? P. FOURNIER et ses collaborateurs ont constaté en effet que l'administration du lactose, du L-xylose, du mannose, de l'inositol, cause un accroissement urinaire de certains acides organiques, à l'exclusion d'autres acides tels l'acide pyruvique et hippurique (FOURNIER et coll. [25, 27 à 32]).

c) THEORIE D'ACTION LOCALE INTESTINALE

Mais on constate que le mannitol peu métabolisable par l'organisme a pourtant la même action plastique que le lactose (FOURNIER et coll. [36, 47]). Aussi des chercheurs américains : WASSERMAN et COMAR, ont-ils pensé à la suite de leurs travaux [78] que le pouvoir du lactose d'augmenter l'absorption du calcium apparaissait positivement lié avec un séjour prolongé de cet hydrate de carbone dans

l'intestin ou son absorption par un mécanisme passif. D'ailleurs, LENGEMANN [60] précisait que l'absorption du calcium à partir de l'iléon ne pouvait être réalisée que si le calcium et le lactose séjournaient ensemble dans le même segment intestinal. Une année plus tard, VAUGHAN [76] confirmait cette notion au cours d'une de ses expériences avec le ^{45}Ca .

d) NOUVELLE THEORIE FONDEE SUR LES DIFFICULTES
D'UTILISATION DES COMPOSES DE STRUCTURE

P. FOURNIER pensa que l'activité plastique des composés de structure pourrait résulter des difficultés de leur utilisation [35]. Pour corroborer cette théorie, il prouva expérimentalement que des substances issues des composés énergétiques dénaturés par la chaleur (le caramel provenant du glucose et la dextrine de l'amidon) possèdent aussi les propriétés de composés de structure (FOURNIER [26]). Ces substances sont moins aisément métabolisables que les corps qui leur ont donné naissance.

Partant de cette idée, cet auteur se demande si l'activité des composés de structure résiderait dans le fait qu'ils seraient transformés dans l'organisme en « composés de structure phosphate ». Cette hypothèse est fondée sur ce que l'on peut observer dans le syndrome de galactosémie du nourrisson. Le galactose phosphate non métabolisé s'accumule dans l'organisme. Il s'ensuit des troubles gastro-intestinaux, des troubles hépatiques, des troubles nerveux ou oculaires (cataracte).

En expérimentation animale, on suppose qu'employés aux doses physiologiques les composés de structure subissant la transformation en composés de structure phosphate (par exemple : lactose-phosphate, sorbitol-phosphate, inositol-phosphate, etc.) seraient moins aisément métabolisables, ce qui leur permettrait d'exercer au mieux leur action bénéfique (sur le métabolisme osseux, le fonctionnement de certaines endocrines, la composition du sang). Aux doses supra-physiologiques, il se formerait des composés de structure phosphate en trop grande quantité. Les processus enzymatiques se trouvant débordés, les troubles observés chez l'animal (la cataracte, les fèces jaunes, la diarrhée) rappelleraient ceux observés en clinique humaine dans le syndrome de galactosémie du nourrisson.

e) THEORIE CHIMIQUE PAR COMPLEXION CALCIQUE

A l'opposé de la précédente théorie, des auteurs américains (LENGEMANN et coll. [59]; WASSERMAN et LENGEMANN [79] émettent l'hy-

pothèse que le lactose (et par cela même les autres composés de structure) se conduirait comme un chélateur ; il se combinerait au calcium ionisé dans l'iléon. Pour étayer cette hypothèse, ces auteurs se sont appuyés sur le fait que l'E.D.T.A. (éthylène-diamine-tétra-acétate) inhibe l'action du lactose.

Il ne nous est guère possible de prendre position devant ces conceptions multiples et très évolutives quant à savoir comment agissent les composés de structure. Cette multiplicité de concepts résulte peut-être du fait que ce mécanisme n'est pas aussi simple que l'on pense et que beaucoup de facteurs interviennent probablement.

Certes, il est souhaitable que les chercheurs arrivent un jour à pénétrer les processus complexes par lesquels agissent les composés de structure, car cette découverte marquera un grand progrès dans la connaissance du fonctionnement de l'organisme.

CONCLUSION

Le calcium a besoin, pour être utilisé, de facteurs d'utilisation. Leur absence dans le régime entraîne des perturbations de la composition chimique du sang, des troubles osseux et glandulaires. Ces facteurs d'utilisation sont, outre la vitamine D, de nombreux glucides connus sous le vocable de « composés de structure », parmi lesquels le lactose, le sorbitol, le gluconate de calcium.

Nous avons étudié ici expérimentalement sur le rat l'action du lactose, du sorbitol, du gluconate de calcium, sur l'utilisation du calcium, en comparant leur action avec celle connue de la vitamine D.

Cette étude a permis de montrer que :

I. — Introduit à titre préventif dans le régime, le sorbitol comme le lactose et bien d'autres composés de structure est capable d'empêcher l'apparition des troubles qui résulteraient de son absence dans le régime, régime considéré comme complet et équilibré, de teneur normale en calcium. Mais le gluconate de calcium qui, dans une certaine mesure, permet de prévenir les troubles osseux, ne peut s'opposer à l'établissement des autres perturbations : sanguines, nerveuses, glandulaires, liées à une carence d'utilisation calcique.

II. — Les composés de structure sont capables à des degrés divers de guérir les troubles observés chez le rat ayant reçu un régime privé de facteur d'utilisation calcique, régime équilibré dont le rapport phospho-calcique est normal.

a) Activité remarquable du lactose et du sorbitol qui corrige la chute de la calcémie, les perturbations osseuses, nerveuses, observés. L'action curative de ces composés sur les perturbations de la morphologie de certaines glandes endocrines étant difficile à apprécier dans nos conditions expérimentales.

b) Le gluconate de calcium s'est révélé moins actif : en sa présence persistent des troubles sanguins, nerveux, glandulaires, la correction des perturbations osseuses se faisant avec beaucoup de retard.

Les nombreux travaux français et étrangers réalisés à propos des composés de structure nous ont appris que, bien que doués d'une action notable sur l'ostéogénèse, les composés de structure doivent être utilisés avec prudence, car des accidents peuvent résulter de leur emploi à doses trop élevées.

Différentes théories se sont affrontées pour essayer d'élucider le problème du mode d'action des composés de structure. Mais, en dépit des difficultés d'interpréter le mécanisme d'action de ces composés, on ne peut qu'admettre qu'ils ont un pouvoir ostéogène important plus ou moins accentué selon le composé considéré. Et l'action régulatrice de ces composés, non seulement sur l'ossification, mais aussi sur le fonctionnement de certaines glandes endocrines, sur le fonctionnement nerveux, sur la composition chimique du sang en certains éléments essentiels, montre tout l'intérêt de l'action physiologique des composés de structure.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
PARROT

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1. BERGHEIM (O.). — Intestinal chemistry. V. Carbohydrates and calcium and phosphorus absorption. (*J. Biol. Chim.*, 1926, 70, 35.)
2. CERKES (L.A.) and DIMERMAN (A.A.). — The effective effect of prolonged sorbitol administration in choline insufficiency. (*Bichimoja*, 1960, 25, 102-105.)
3. DARBY (W.) and DAY (P.L.). — Blood sugar levels in rats receiving the caractogenie sugars galactose an D-xylose. (*J. Biol. Chem.*, 1940, 133, 503.)
4. DE (H.N.) and RAY (J.K.S.). — Vitamine. II. Effect of different carbohydrates on the biosynthesis of riboflavin. (*Indian J. Med. Research*, 1951, 39, 73.)
5. DELTHIL (P.). — Le lactose dans l'alimentation du nourrisson. (*Semaine Hôp. Paris*, 1953, 29, 2335.)
6. DUNCAN (D.L.). — The physiological effects of lactose. (*Commonwealth. Bureau of Animal Nutrition, Aberdeen Nut. Abstr. and Reviews*, 1955, 25, 309-320.)
7. DUPUIS (Y.). — Contribution à l'étude du mécanisme de l'action ostéogène du lactose, de l'acide citrique et de la vitamine D. (*Thèse de Doctorat ès Sciences*, Paris, 1957.)
8. DUPUIS (Y.). — Lactose et utilisation du calcium. Influence du lactose sur les échanges calciques et sur le développement du squelette du rat en croissance soumis à diverses conditions alimentaires. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1957, 151, 1722-1725.)
9. DUPUIS (Y.). — Du mécanisme de l'action du lactose. Effets de l'ingestion sur la calcémie et la phosphatasémie du jeune rat préalablement soumis à un régime déficient en calcium. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1959, 248, 1852-1854.)
10. DUPUIS (Y.). — Le rétablissement de la calcémie préalablement abaissée par carence calcique. Passivité du calcium, activité du lactose. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1960, 250, 3383-3385.)

11. DUPUIS (Y.). — Troubles sanguins et osseux observés chez le jeune rat soumis à un régime apparemment complet et équilibré. Action préventive de la vitamine D et du lactose. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1960, 251, 2587-2589.)
12. DUPUIS (Y.). — Perturbations biochimiques observées chez le jeune rat soumis à un régime privé de facteurs d'utilisation du calcium. Action préventive de la vitamine D et du lactose. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1962, 254, 3427.)
13. DUPUIS (Y.) et FOURNIER (P.). — Contribution à l'étude de l'action du lactose sur la morphologie et la composition de l'os. Comparaison avec l'action connue de la vitamine D en régimes déséquilibrés par excès ou par défaut du calcium. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1958, 247, 2451-2454.)
14. DUPUIS (Y.) et FOURNIER (P.). — Effets de l'administration de divers glucides sur l'utilisation du calcium et sur la calcémie du jeune rat préalablement carencé en calcium. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1959, 248, 2246-2248.)
15. DUPUIS (Y.), BRUN (P.) et FOURNIER (P.). — Etude de l'activité du lactose, facteur exogène indispensable, en fonction de la dose administrée. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1962, 254, 2230-2232.)
16. FISCHER (J.). — Effets of feeding a diet containing lactose upon β -D galactosidase activity and organ development in the rat digestive tract. (*Amer. J. Physiol.*, 1957, 188, 49.)
17. FOUQUET (J.), DENIS (J.), CALMANN (F.). — Action du sorbitol dans les traitements antibiotiques prolongés. (*Thérapie*, 1961, XVI, 683-687.)
18. FOURNIER (P.). — Aperçus nouveaux sur la physiologie des glucides, déduits de leur activité différente vis-à-vis de l'utilisation du calcium. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1954, 239, 718.)
19. FOURNIER (P.). — De l'action métabolique des composés de structure. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1955, 240, 115.)
20. FOURNIER (P.). — Relation entre l'utilisation des glucides de structure et l'ossification. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1955, 240, 1364.)
21. FOURNIER (P.). — Action ostéogène de l'acide glycolique et les conséquences. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1955, 240, 2555.)
22. FOURNIER (P.). — De l'action commune ostéogène et lipotrope de la choline et du lactose. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1955, 241, 903-905.)
23. FOURNIER (P.). — Action du cellobiose et de la glucosamine, composés typiquement structuraux sur l'utilisation du calcium. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1956, 242, 674.)
24. FOURNIER (P.). — Le pouvoir ostéogène du méso-inositol et la notion de substrat de croissance. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1956, 243, 182.)
25. FOURNIER (P.). — Etude en fonction du temps de l'influence de l'ingestion du lactose sur l'élimination urinaire du calcium et des acides citrique et cétoglutarique. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1958, 157, 579-581.)

26. FOURNIER (P.). — Le caramel et la dextrine préparés par action de la chaleur sèche sur le glucose et l'amidon possèdent les propriétés physiologiques des composés de structure. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1959, 248, 3744-3746.)
27. FOURNIER (P.) et DIGAUD (A.). — Etude du métabolisme des glucides de structure. Excrétion urinaire d'acide α -céto-glutarique. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1956, 242, 1221.)
28. FOURNIER (P.) et DIGAUD (A.). — Influence de la nature des glucides du régime sur la teneur de l'urine en créatine et en acide α -céto-glutarique. (*J. Physiol. Paris*, 1957, 49, 963.)
29. FOURNIER (P.) et DIGAUD (A.). — De l'influence de l'ingestion du lactose sur l'excrétion urinaire des acides du cycle de Krebs. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1957, 245, 2380.)
30. FOURNIER (P.) et DIGAUD (A.). — Influence de l'ingestion de divers composés glucidiques sur l'élimination d'acides organiques par l'urine. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1958, 246, 2661.)
31. FOURNIER (P.) et DIGAUD (A.). — Relations entre l'ingestion de divers composés glucidiques et l'excrétion urinaire d'acides organiques, notamment du cycle tricarboxylique. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1959, 41, 143-157.)
32. FOURNIER (P.) et DUPUIS (Y.). — Effets de l'administration de divers composés glucidiques sur l'élimination urinaire d'acide citrique. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1957, 245, 1749.)
33. FOURNIER (P.) et DUPUIS (Y.). — Influence de l'administration d'aureomycine sur la manifestation des effets biologiques du lactose. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1958, 246, 2931-2934.)
34. FOURNIER (P.) et DUPUIS (Y.). — Des conditions expérimentales pour l'étude du mode d'action du lactose. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1959, 248, 1419-1422.)
35. FOURNIER (P.) et DUPUIS (Y.). — Divers composés glucidiques possèdent-ils des qualités plastiques particulières? (*Bull. Soc. Sci. Hyg. Alim.*, 1960, 48, 33.)
36. FOURNIER (P.) et DUPUIS (Y.). — Pouvoir antirachitique des composés divers dits de structure : lactose, glucosamine, L-xylose, mannitol. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1960, 250, 3050-3052.)
37. FOURNIER (P.) et DUPUIS (Y.). — Effets préventifs des composés dits de structure à l'égard des manifestations osseuses et sanguines de rachitisme causé par un régime considéré comme complet et équilibré. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1961, 252, 3136.)
38. FOURNIER (P.) et DUPUIS (Y.). — Etude chez le rat des conditions de maintien de la calcémie au moyen de divers facteurs exogènes. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1962, 156, 237.)
39. FOURNIER (P.) et DUPUIS (Y.). — Facteurs exogènes indispensables de l'utilisation du calcium. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1962, 254, 3573-3575.)

40. FOURNIER (P.) et PIETTE (M.). — Des effets hémolytiques du lactose : hyperbilirubinémie et accroissement de la teneur en fer de la rate. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1961, 252, 2762-2764.)
41. FOURNIER (P.) et PIETTE (M.). — Etude chez le rat des propriétés hémolytiques du lactose : apparition d'hémosidérimine et accroissement de la sidérimie. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1962, 253, 2765-2767.)
42. FOURNIER (P.) et SUSBIELLE (H.). — De l'influence de la glucosamine, de l'inositol, du mannitol, sur l'utilisation du calcium et sur la calcémie, ainsi que sur le développement du tube digestif. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1960, 154, 308.)
43. FOURNIER (P.), DUPUIS (Y.) et BESCOL-LIVERSAC (J.). — Observations relatives aux effets ostéogènes du lactose. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1959, 249, 2836.)
44. FOURNIER (P.), DUPUIS (Y.) et SUSBIELLE (H.). — Influence de la nature des glucides du régime sur l'utilisation du calcium. (*J. Physiol. Paris*, 1955, 47, 339.)
45. FOURNIER (P.), DUPUIS (Y.), SUSBIELLE (H.). — Mode d'action des glucides de structure sur l'utilisation du calcium. (*J. Physiol. Paris*, 1955, 47, 351.)
46. FOURNIER (P.), DUPUIS (Y.), SUSBIELLE (H.). — Les propriétés structurales du mannose. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1955, 149, 645.)
47. FOURNIER (P.), DUPUIS (Y.), SUSBIELLE (H.). — Action du sorbitol et du mannitol sur l'ossification. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1955, 149, 945-948.)
48. FOURNIER (P.), DUPUIS (Y.), SUSBIELLE (H.). — Les effets du dulcitol et de l'acide mucique sur l'utilisation du calcium. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1955, 149, 1168.)
49. FOURNIER (P.), SUSBIELLE (H.) et BESCOL-LIVERSAC (J.). — Influence des composés glucidiques ingérés sur le développement des diverses parties du tube digestif du jeune rat. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1959, 248, 2799-2801.)
50. FOURNIER (P.), SUSBIELLE (H.), DUPUIS (Y.). — L'action ostéogène des glucides, des hexalcools et de l'acide glycolique. Aperçu nouveau sur la physiologie des glucides. (*J. Physiol. Paris*, 1955, 47, 793.)
51. FOURNIER (P.), SUSBIELLE (H.), DUPUIS (Y.). — Propriétés biologiques du lactose et fermentations intestinales. Cas de l'ablation du cæcum. (*C.R. Acad. Sci. Paris*, 1960, 250, 1111-1113.)
52. GREENBERG (S.M.), HERDON (J.F.), RICE (E.S.), PAMLEE (E.T.), GULESNICK (J.) and VON LOON (E.J.). — Enhancement of vitamin B12 by substances other than intrinsic factor. (*Nature*, London, 1957, 180, 1401.)
53. HAENEL (H.), RUTTLOFF (H.) and ACKERMANN (H.). — The vitamin sparing effect of carbohydrates not easily absorbed. (*Biochem. Ztsch.*, 1959, 331, 209-219.)
54. HARDISTY (E.B.). — Lactose : the sugar of choice in infants feeding. (*Arch. Pediat.*, 1931, 48, 309.)

55. HUBBEL (R.), MENDEL (L.), WAKEMAN (A.). — A new salt mixture for use in experimental diets. (*J. Nutrit.*, 1937, 14, 273.)
56. JARVIS (B.W.). — Milk sugar in infant feeding. A study of the effects of routine use of milk sugar in infant feeding. (*Amer. J. Dis. Children*, 1930, 40, 993.)
57. JOURDE-DECAUP (J.). — Effets et résultats radiologiques du sorbitol en pathologie digestive. (*Concours Médical*, 1960, 41, 4535.)
58. KINGSLEY (G.) and OZIE-ROBNETT (B.A.). — New dye method for direct photometric determination of calcium. (*Amer. J. Clin. Pathol.*, 1957, 27, 223.)
59. LENGEMANN (F.W.), WASSERMAN (R.H.), COMAR (C.L.). — Studies on the enhancement of radiocalcium and radiostrontium absorption by lactose in the rat. (*J. Nutrit.*, 1959, 68, 443-456.)
60. LENGEMANN (F.W.). — The site of action lactose in the enhancement of calcium utilization. (*J. Nutrit.*, 1959, 69, 23-29.)
61. LENGEMANN (F.W.) and COMAR (C.L.). — Distribution of absorbed strontium 85 and calcium 45 as influenced by lactose. (*Amer. J. Physiol.*, 1961, 200, 1051.)
62. LESTRADET (H.) et MARTIN (G.). — Galactosémie congénitale. (*La Revue du Praticien*, « Pédiatrie », 1959, IX, n° 9, 939-949.)
63. MILLS (R.), BREITER (H.), KEMPSTER (E.), MC KEY (B.), PICKENS (M.) and OUTHOUSE (J.). — The influence of lactose on calcium retention in children. (*J. Nutrit.*, 1940, 20, 467.)
64. MITCHELL (H.S.) and DODGE (W.M.). — Cataracts in rats fed on high lactose rations. (*J. Nutrit.*, 1935, 9, 37.)
65. MORGAN (T.B.) and YUDKIN (J.). — The vitamin sparing action of sorbitol. (*Nature*, London, 1957, 180, 543-545.)
66. MORGAN (T.B.) and YUDKIN (J.). — Thiamine sparing action of sorbitol in rats and mice. (*Nature*, London, 1957, 184, 909.)
67. MOUILLART (Ch.). — Que peut-on attendre du sorbitol en gastro-entérologie ? (*Concours Médical*, 1959, 7, 45.)
68. NABET et WOLF (R.). — Influence du sorbitol sur la fixation de la vitamine B12 dans divers organes. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1961, 155, 1099-1102.)
69. OKUDA (K.), KSU (J.M.) and CHOW (B.F.). — Effect of feeding D-sorbitol on the intestinal absorption of vitamin B6 and vitamin B12 in rats. (*J. Nutrit.*, 1960, 72, 99-104.)
70. OUTHOUSE (J.), SMITH (J.) and TWOMEY (I.). — The relative effects of certain saccharides and of vitamin D on mineral metabolism of rats. (*J. Nutrit.*, 1938, 15, 257.)
71. RANDOIN (L.) et LECOQ (R.). — Constitution d'un nouveau régime artificiel pour l'étude du rachitisme expérimental. (*C.R. Soc. Biol. Paris*, 1927, 97, 1277-1279.)

72. RUTTLOF (H.), FRIESE (R.), HAENEL (H.) and ACKERMANN (H.). — Zur qualitativen Bestimmung von sorbitol in Magen Dram. Inhalt von Albino-ratten. (*Ernährungsforschung*, 1960, 5, 26-31.)
 73. SADHU (D.P.). — Lactose as a lipotropic agent. (*Amer. J. Physiol.*, 1953, 174, 238.)
 74. STEENBOCK (H.) and HERTING (D.C.). — Vitamin D and growth. (*J. Nutrit.*, 1955, 57, 449.)
 75. TOMARELLI (R.M.), HARTZ (R.) and BERNHART (F.W.). — The effect of lactose feeding on the body of the rat. (*J. Nutrit.*, 1960, 71, 221-227.)
 76. VAUGHAN (O.W.) and FILLER (L.J.) Jr. — The enhancing of certain carbohydrates on the intestinal absorption of calcium in the rat. (*J. Nutrit.*, 1960, 71, 10-14.)
 77. WASSERMAN (R.), COMAR (C.L.) and NOLD (M.). — The influence of amino acids and other organic compounds on the gastro-intestinal absorption of calcium and strontium in the rat. (*J. Nutrit.*, 1956, 59, 371-383.)
 78. WASSERMAN (R.H.) and COMAR (C.L.). — Carbohydrates and gastro-intestinal absorption of radio strontium and radio calcium in the rat. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1959, 101, 314.)
 79. WASSERMAN (R.H.) and LENGEMANN (F.W.). — Further observations on lactose stimulation of the gastro-intestinal absorption of calcium and strontium in the rat. (*J. Nutrit.*, 1960, 70, 377.)
 80. WHITTIER (E.O.), CARY (C.A.) and ELLIS (N.R.). — The effects of lactose on growth and longevity. (*J. Nutrit.*, 1935, 9, 521.)
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
Notion de « composés de structure » facteurs indispensables de l'utilisation du calcium	13
— <i>Rappel des troubles observés chez le rat du fait de l'absence des composés de structure dans le régime</i>	14
— <i>Ces composés sont-ils doués d'action thérapeutique?</i>	15
PARTIE EXPÉRIMENTALE	16
— <i>Etude de l'action préventive du sorbitol et du gluconate de calcium</i> .	16
— <i>Etude comparée de l'effet curatif de ces composés de structure</i> . . .	27
DISCUSSION	39
— <i>Efficacité comparée des divers composés de structure employés</i> . .	39
— <i>Limite d'emploi des composés de structure</i>	42
— <i>Signification de l'action des composés de structure</i>	43
CONCLUSION	47
BIBLIOGRAPHIE	49

